

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類6 A61N 1/30</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 96/10439</p> <p>(43) 国際公開日 1996年4月11日(11.04.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02000</p> <p>(22) 国際出願日 1995年9月29日(29.09.95)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <p>特願平6/259677 1994年9月30日(30.09.94) JP</p> <p>特願平6/332806 1994年12月15日(15.12.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 アドバンス(KABUSHIKI KAISYA ADVANCE)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋小舟町5番7号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岡部敬一郎(OKABE, Keiichiro)[JP/JP] 〒157 東京都世田谷区成城8丁目30番地28号 Tokyo, (JP) 砂堀真一(SUNAHORI, Shinichi)[JP/JP] 〒229 神奈川県相模原市上矢部2丁目14番地23号 Kanagawa, (JP) 許 恵美(KYO, Emi)[JP/JP] 〒216 神奈川県川崎市宮前区小台2丁目1番地1号 第二桔梗ビル403号 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: INTERFACE FOR IONTOPHORETIC PERCUTANEOUS ADMINISTRATION, AND AGENT AND METHOD FOR TREATING THE SKIN FOR THAT PURPOSE</p> <p>(54) 発明の名称 イオントフォレーシス経皮投薬用インターフェイス、並びにそのための皮膚処理剤及び処理方法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>An iontophoretic interface comprising a porous or capillary structure of a nonconductive material, wherein the drug-contacting surface site has been coated with an ionic surfactant for disinfection and preservation.</p>		

(57) 要約

薬物接触表面部位を消毒防腐用イオン性界面活性剤により被覆処理してなる、非導電性素材の多孔性又は毛細管構造からなるイオントフォレーシス用インターフェイス並びにそのための皮膚処理剤及び処理方法。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	ババルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BR	ブラジル	GU	グアタマラ	MK	マケドニア共和国	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TD	チャド
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	KE	ケニア	MY	マレーシア	TR	トルコ
CI	コートジボワール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ			PL	ポーランド	VN	ベトナム

## 明 細 書

イオントフォレーシス経皮投薬用インターフェイス、並びにそのための皮膚処理剤及び処理方法

## 技術分野

本発明は薬物を電氣的に皮膚透過させるイオントフォレーシス用インターフェイスに関し、特に、本発明は微量で高い活性を保有するイオン性生理活性ペプチド薬物を効果的に皮膚吸収させるのに適したイオントフォレーシス用インターフェイスに関する。

本発明は、また、イオントフォレーシス経皮投薬時に主に前処理として用いられる皮膚処理剤及びその前処理方法に関し、特に本発明は薬物を電氣的に皮膚透過させるイオントフォレーシス使用の際に、微量で高い活性を保有するイオン性生理活性ペプチド薬物を、特に正電荷を有するカルシトニンとその類似体に代表される生理活性ペプチド類を従来になく高い効率で、皮膚に吸着させることを抑え、効果的に皮膚吸収させることができる皮膚処理剤及びその処理方法に関する。

## 背景技術

従来、生理活性ペプチド又は生理活性タンパク質を投薬する場合に、経口投与すると、胃腸管内消化酵素や腸管壁分解酵素による分解、腸内細菌による分解、食事による吸着などのために薬の吸収効率が悪いと、もっぱら、注射による投与方法が一般に行われている。しかしながら、注射投与方法は、患者にとって苦痛が大きく、また、自己投与が一部を除いてはできず、専門家に頼らねばならないため、注射に代わる投薬法の開発が望まれていた。新しいドラッグデ

リバリーシステム(DDS)の研究は現在活発に進められており、吸収促進剤との組み合わせで経口投与製剤、直腸投与製剤、経鼻投与製剤、経皮投与製剤などの検討が精力的になされているが、まだ、満足のゆくものができていない。特に、時間制御型又は間欠型の投薬が要求されるホルモン様ペプチド類の投薬にあっては、新技術の開発が待たれている。

これらの生理活性ペプチドは、難吸収性で、有効薬量を吸収させることは難しく、また両親媒性分子であることから、水溶液中に存在する際に、種々の貯蔵容器へ吸着し、その結果器材からの回収が悪く、微量製剤の上で大変不都合があった。このため従来より容器をシリコン処理したり、これら生理活性ペプチド類に比較的吸着活性の低い蛋白質を共存させたり、また、界面活性剤、炭水化物、アミノ酸等を配合したりすることによって、貯蔵容器への吸着を防止しようとしてきた(例えば特開昭61-221125号公報、特開昭63-57527号公報参照)。

薬物の透過制御ができるイオントフォレーシスは電気力を用いた経皮吸収促進システムで、通電中に陽極と陰極を介してできた電界内を、正電荷をもつ分子は陽極側から、負電荷をもつ分子は陰極側から皮膚層内に透過していくという1900年初頭から知られている治療技術であるが(J. Controlled Release 18, 213-220, 1992)、最近、かかる技術が生理活性ペプチド投与システムとして再評価される時代となってきた。イオントフォレーシスが、ペプチド系薬物の経皮吸収性も改善することが知られ、実用化に向けて多くの研究がなされている。イオントフォレーシスにおいては、ペプチドの分子サイズの小さい方が皮膚を透過しやすく、また、分子の会合を抑えるための製剤的工夫が皮膚の透過効率をあげることも知られている。

薬物保持体としてのイオントフォレーシス用インターフェイスでは、紙材、布材、繊維材合成樹脂連続発泡体又は吸水性樹脂等のスポンジ又は多孔質材等よりなるイオン性薬液含浸保持用水性部材層を有するインターフェイスが報告され、セラミック製等の多孔体や多孔性又は毛細管構造を有する非導電性材よりなるインターフェイスも報告されている。

しかし、これらイオントフォレーシス用インターフェイスに生理活性ペプチド類を塗布、付着、コーティング又は含浸し、あるいは、乾燥させることによって固体ないし亜乾燥状に配置したものを用いたイオントフォレーシスにおいては、経皮吸収量が十分で薬物利用効率の満足しうるものは得られていない。その主因はこれら生理活性ペプチド類が薬物保持体に吸着して利用できないためである。この問題点を解決する方法として我々は既に高分子蛋白質で多孔性又は毛細管構造を有する非導電性材をコーティング処理することで薬物の多孔性材への吸着を防止し、少量で極めて効果的な経皮吸収性を確保でき、かつ安全性の面でも優れた方法を報告している（特開平6-16535号公報参照）。この方法は非常に有効であるが使用するコーティング剤が高価なタンパク質、例えば、BSA（牛血清アルブミン）であると、安定性に問題があり、長期にわたる保存には煩雑さが伴っており、さらに秀でた方法の開発が求められていた。

生理活性ペプチドの器材への吸着防止のため、上に記載したように薬含有溶液に例えば塩化ベンザルコニウムあるいは塩化ベンゼトニウムなどを溶液中濃度 0.1-2.0 % 範囲で共存させる方法が報告されているが、イオントフォレーシスでの経皮薬物投与システムには、目的薬物イオンと共存イオンが電気的に競合する結果、かえって薬物透過における輸率を下げる結果となり利用効率の向上目的からは問題がある。

さらに、これら生理活性ペプチドは経皮吸収の際、使用量が微量のため吸収部位である皮膚表面へも薬物が吸着し正確な体内への投与量の制御が困難であるため、効果的な皮膚吸着防止法の開発が求められていた。

#### 発明の開示

前述の如く、従来から経皮薬物投与技術の中で生理活性ペプチド系薬物が皮膚表面に非可逆的に又は難再溶解的に吸着し、投与量が不正確になり、安全性から又は少量で高価なペプチドである場合は経済性からも実用面で問題があった。この現状に鑑み、本発明は、生理活性ペプチド系薬物の利用効率を再現性よく高める、安価で安定な実用的なイオントフォレーシス用インターフェイスコーティング技術を提供することを目的とする。

本発明は、また、殺菌消毒効果をもつカチオン性界面活性剤を用いることにより、薬物の利用効率を再現性よく高め、安価で安定な実用的イオントフォレーシス用皮膚前処理技術を提供することを目的とする。

本発明に従えば、薬物保持部材及びその表面に形成されたイオン性界面活性剤の表面被覆層を含んでなるイオントフォレーゼ用インターフェイスが提供される。

本発明に従えば、また、投与部皮膚の前処理剤としてカチオン性界面活性剤含有の水溶液又は消毒用アルコール溶液を含むイオントフォレーシス経皮投薬用皮膚前処理剤が提供される。

本発明に従えば、更にイオントフォレーシス経皮薬物投与を行うにあたり、殺菌消毒効果を有するカチオン性界面活性剤含有の水溶液又は消毒用アルコール溶液により投与部皮膚を前処理することによって、皮膚表面の薬物吸着性部位をコートし薬物の膜透過効率（

有効利用率) を上げる皮膚前処理法が提供される。

#### 図面の簡単な説明

以下、図面を参照しながら本発明を更に詳しく説明する。

図 1 は実施例に用いたインターフェイスを含むアプリケーションデバイスの構造体の平面図であり、

図 2 は図 1 の構造体の X-X' 断面を示す断面図であり、

図 3 は実施例 1 の試験結果を示すグラフ図であり、

図 4 は本発明を説明するための実施例 2 のグラフ図であり、図 4 のグループ 1 は皮膚を蒸留水のみで洗浄処理した場合の薬液中カルシトニン濃度の経時変化を示し、グループ 2 は皮膚を 1 重量%塩化ベンザルコニウム水溶液で洗浄処理した場合の薬液中カルシトニン濃度の経時変化を示す。

図 5 は本発明の効果を説明するための実施例 3 のグラフ図であり、図 5 のグループ 3 は皮膚を 70 重量%エタノール脱脂綿で清拭した後でイオントフォレーシスによりカルシトニンを投与したときの血清中カルシウム濃度の経時変化(血清 Ca 低下効果)を示し、グループ 4 は 0.01 重量%塩化ベンザルコニウム含有 70 重量%エタノール脱脂綿で皮膚清拭後イオントフォレーシスによりカルシトニンを投与したときの血清中カルシウム濃度の経時変化(血清 Ca 低下効果)を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意努力し、非導電性素材の多孔性ないし毛細管構造からなるイオントフォレーシス用インターフェイス器材の表面を消毒用イオン性界面活性剤にて皮膜コート処理を行うと、皮膚への刺激もなく安全に薬物の経皮吸収性が著



しく増大し、薬物利用効率が上がることを見だし、さらに鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、薬物保持部材にイオン性界面活性剤の被覆層を形成させたイオントフォレーゼ用インターフェイスに関する。

上記薬物保持部材は、薬物又は薬液と接触する部材であり、非導電性素材の多孔性ないし毛細管構造を有する。上記イオン性界面活性剤は、防腐、消毒用であることを特徴とし、具体的には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、アルキルベンゼンスルホン酸などの医薬品添加物であることを特徴とし、使用時において当該イオン性表面活性剤が薬物液には溶出しないか、溶出したとしても0.01重量%以下の濃度である範囲である。上記薬物は特に、薬物利用効率を上昇させることが必要な生理活性ペプチド類が好適である。

本発明に於いて使用される薬物は薬学的に有効な生理活性ペプチド類であれば特に制限はないが、次の様な薬物が例示される。すなわち、カルシトニン、副腎皮質刺激ホルモン、副甲状腺ホルモン、インシュリン、セレクチン、オキシトシン、アンギオテンシン、 $\beta$ -エンドルフィン、グルカゴン、バソプレッシン、ソマトスタチン、ガストリン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、エンケファリン、ニューロテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、成長ホルモン、ブラジキニン、サブスタンスP、ダイノルフィン、甲状腺刺激ホルモン、プロラクチン、インターフェロン、インターロイキン、G-CSF、グルタチオンパーオキシダーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、デスモプレッシン、ソマトメジン、黒色素胞刺激ホルモン、ムラミルジペプチド、ボンベシン、血管作用性腸ペプチド、コレシストキニン-8、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、エンドセリン、サイトロロピン放出ホルモン、及びこれら生理活性ペプチド類の

誘導体などが挙げられる。本発明の液組成物への生理活性ペプチド類の配合量は、所望の薬効を奏するのに十分な量であればよく、それは薬物の種類、患者の体重、症状に依って異なる物であり、これらの条件に応じて適宜選択すればよい。

本発明者らは、更に、イオントフォレーシス経皮薬物投与を行う皮膚表面を前もって殺菌消毒効果を有するカチオン性界面活性剤を含む水溶液又は消毒用アルコール溶液で清拭して、皮膚表面をコートすることで皮膚への刺激もなく安全に薬物の利用効率が著しく向上することを見いだし、さらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

即ち本発明に従えば、イオントフォレーシス経皮薬物投与を行う前に、皮膚面を殺菌消毒効果を有するカチオン性界面活性剤含有の水溶液又は消毒用アルコール溶液で清拭し、薬物の利用効率を向上させることができ、上記カチオン性界面活性剤は、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどからなる医薬品添加物として使用されているもので、皮膚処理後、実用時において当該カチオン性界面活性剤が皮膚から溶出しないか溶出したとしても薬物中濃度が0.01重量%以下である処理液濃度であり、皮膚からの溶出濃度が高い時は、水を含む脱脂綿で清拭処理を行う。かかる洗浄処理方法によって、少量で高い活性を示す生理活性ペプチド類、特に陽性荷電ペプチド（例えば、カルシトニン類など）の利用効率を高めることができる。

#### 実施例

次に実施例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、本発明をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

本発明のイオントフォレーシス用インターフェイスの好ましい具體的態様について述べる。本発明は特にこれによって制限を受ける

ものではない。図1及び図2において、柔軟性、硬質性を有する支持体(10)の上部には、2つのポリエチレンカップ(9)(9')が配置され、カップ(9')には、注射用蒸留水(扶桑薬品工業社製)等よりなる薬物溶解液(7)が貯留され、リザーバ(12)を形成し、(9)には、例えば、NaCl含有PVA含水ゲルよりなる導電性ゲル(3)が内蔵されている。支持体(10)の下部であって、カップ(9)の下の部分には、支持体(10)に対し用時、表裏を貫通する様に穿設される孔(14)が設けられ、更にイオン交換膜(4)(例えば、AC-220膜(旭化成社製))、不織布(5)(例えば、ベンベルグ(旭化成社製))、ナイロン多孔質体(6)(例えば、バイオダインプラス(日本ポール社製))が積層状に配置されており、アプリケーター(13)を形成する。

不織布(5)は、更に支持体(10)の下部であって、カップ(9')の下に位置する部分迄延びており、支持体(10)のカップ(9')の下部であって、不織布(5)が位置する部分には、用時、表裏を貫通する様に穿設される孔(15)が設けられている。

イオン交換膜(4)、不織布(5)、ナイロン多孔質体(6)に対し、これら薬物保持部材(この場合の保持は、少なくとも接触することも含むものであって薬物接触部材としてもよい。)を、0.01%塩化ベンザルコニウム水溶液に均一にコーティングまたは含浸させるか、あるいは同水溶液中にこれらを浸漬することによって処理し、水を切り、これを乾燥させることによって達成される。このようにして得られたAC-220膜、不織布、ナイロン多孔質体のうちナイロン多孔質体の皮膚当接表面側には、さらに生理活性ペプチド類がスプレーコーティング、含浸などの手段により付着され、乾燥保持されている。ナイロン多孔質体(6)の生体皮膚と接触する部分には、薬物(11)が固着されている。ナイロン多孔質体(6)の周縁

及び支持体（10）の下部には、例えば、ブレンダーム（3 M社製）等よりなる粘着テープ（8）が配置されている。

#### 実施例 1（ラットによる経皮吸収試験）

方法：ペントバルビタール麻酔下でSDラット雄性7週齢の腹部皮膚をバリカンで剃毛、シェーバーで処理した後、70重量%エタノール水溶液を含む脱脂綿で軽く擦り脱脂消毒する。図1及び図2に示したインターフェイスなしデバイス（カルシトニン（合成サケカルシトニン、SIGMA社製）が薬物膜1枚当たり2 IU(0.4  $\mu$ g) 乾燥保持されている皮膚当接面がラット腹部皮膚に接着するように固定する。アプリケーション（13）は使用直前にリザーバー（12）から水を供給し、乾燥薬物（11）を再溶解する。具体的には、リザーバー（12）からの水の供給は図1に示される開孔部（15）を通して毛細構造を有する不織布（5）を通り、ナイロン多孔質体（6）に到達する。通電は脱分極型定電圧高周波パルス6 V、30kHz、30% dutyで45分間行った。所定時間後頸静脈にて採血を行い、12000r.p.m.、5分間遠心分離し、上清を試料血清とした。血清カルシウムの定量はオルトクレゾールフタレインコンプレキソン法（カルシウムC-テストワコー、和光純薬社製）にて測定した。

図3の試験結果から明らかなとおり、界面活性剤コーティング処理を行わないナイロン製多孔膜を用いた場合（無処置群）は、カルシトニンによるラット血清中のカルシウム値の減少が最大約17%であったのに対し、塩化ベンザルコニウム処理を行ったナイロン製多孔膜を用いた場合（処置群）は、カルシトニンによるラット血清中のカルシウム値の減少が最大約28%と薬物カルシトニンの薬効が大きく薬物利用効率の上昇が示された。

#### 実施例 2（ラットによる薬物の皮膚吸着防止試験）

ヘアレスラット雄性13週齢の腹部皮膚をバリカンで剃毛した後、

70%エタノール水溶液を含む脱脂綿で軽く擦り脱脂消毒した。ハサミにて剝離後、紙タオルに生理食塩水を浸潤させたものの上に剝離した皮膚を表皮側が表になるように安置した。アクリル製チャンバーカップ（直径18mm、高さ20mm）をシリコンコーティングおよび1%塩化ベンザルコニウム水溶液で5分間浸した後、蒸留水で十分すすぎ洗浄した。このアクリルチャンバーカップを医療用アロンアルファで皮膚に接着乾燥後、カップ内に1%塩化ベンザルコニウム水溶液（グループ2）あるいは対照として蒸留水（グループ1）をそれぞれ2mlずつ加え5分間静置した。それぞれの溶液を取り除いた後、蒸留水で十分すすぎ洗浄した。ポリペプチド系薬物の1例としてカルシトニン（合成サケカルシトニン、SIGMA社製）を $2\mu\text{g}/\text{ml}$ に蒸留水で調整したものを用意し、上記の処理を施した2種類のアクリルチャンバーカップ内にそれぞれ2mlずつ加え静置した。1, 2, 6時間後にそれぞれ $100\mu\text{l}$ ずつ採取し、溶液中に含まれる非吸着のカルシトニン量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

図4に示すように1時間後の皮膚上に静置したアクリルチャンバーカップ内の水溶液中カルシトニン量は、最初に調製した濃度に対して、1%塩化ベンザルコニウムで洗浄処理した（グループ2）場合に約60%、皮膚を蒸留水のみで洗浄処理した場合（グループ1）に約30%であった。これはラットの皮膚にカルシトニンが吸着したためであり、2時間後から6時間後までの非吸着カルシトニン量は、1%塩化ベンザルコニウムで洗浄処理した場合に約60~70%、皮膚を蒸留水のみで洗浄処理した場合に約20~25%で、塩化ベンザルコニウム洗浄処理にはカルシトニンの皮膚への吸着防止効果が認められた。

#### 実施例3（ラットによる薬物の経皮吸収試験）

ペントバルビタール麻酔下でSDラット雄性7週齢の腹部皮膚をバリカンで剃毛、シェーバーで処理した後、70重量%エタノール水溶液を含む脱脂綿（グループ3）あるいは70重量%エタノール水溶液に0.01%塩化ベンザルコニウムを含む脱脂綿（グループ4）で軽く擦り脱脂消毒する。薬物膜1枚当たり0.04 $\mu$ g乾燥保持されているカルシトニン（合成サケカルシトニン、SIGMA社製）を水溶液にて用時溶解し、ラット1匹に使用した。イオントフォレーシスの通電条件は脱分極型定電圧高周波パルス6V、30kHz、30% dutyで45分間通電で行った。所定時間後頸静脈にて採血を行い、12000r.p.m.、5分間遠心分離し、上清を試料血清とした。血中カルシウムの定量はオルトクレゾールフタレインコンプレキソン法（カルシウムC-テストワコー、和光純薬工業株式会社）にて測定した。

図5の試験結果から明らかなとおり、イオントフォレーシス使用前の皮膚の洗浄が70重量%エタノール単独の場合（グループ3）は、カルシトニンによるラット血清中のカルシウム値の減少が最大でも約13%であったのに対し、0.01%塩化ベンザルコニウムが含まれる70重量%エタノールの場合（グループ4）は、カルシトニンによるラット血清中のカルシウム値の減少が最大約30%と薬物カルシトニンの薬効が大きく、薬物利用率の上昇が示された。

#### 産業上の利用可能性

このように、本発明によればイオントフォレーシスによる生理活性ペプチド類の経皮吸収において有効性および安全性が確保でき、従来のイオントフォレーシスでは達し得なかった高い吸収性を得ることができる。従って、生理活性ペプチド薬物を効果的に皮膚吸収させるのに適したことが要求される医療分野での利用が期待される。

## 請 求 の 範 囲

1. 薬物保持部材及びその表面に形成されたイオン性界面活性剤の表面被覆層を含んでなるイオントフォレーゼ用インターフェイス。

2. 前記薬物保持部材が、少なくとも薬物又は薬液と接触する部材を更に含む請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーゼ用インターフェイス。

3. 前記薬物保持部材が多孔性又は毛細管構造を有する非導電性素材である請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーゼ用インターフェイスとその処理法。

4. 前記イオン性界面活性剤が、防腐、消毒用である請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーゼ用インターフェイス。

5. 前記イオン性界面活性剤が、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム及びアルキルベンゼンスルホン酸からなる群から選ばれた少なくとも一種の医薬品添加物である請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーゼ用インターフェイス。

6. 前記イオン性界面活性剤が、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム及びアルキルベンゼンスルホン酸からなる群から選ばれた少なくとも一種の医薬品添加物であって、使用時において当該イオン性表面活性剤が薬物液に溶出しないか又は0.01重量%以下の濃度でしか溶出しない請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーゼ用インターフェイス。

7. 薬物が生理活性ペプチド類である請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーゼ用インターフェイス。

8. 投与部皮膚の前処理剤としてカチオン性界面活性剤含有の水溶液又は消毒用アルコール溶液を含むイオントフォレーシス経皮投

薬用皮膚処理剤。

9. イオントフォレーシス経皮薬物投与を行うにあたり、殺菌消毒効果を有するカチオン性界面活性剤含有の水溶液又は消毒用アルコール溶液により投与部皮膚を前処理することによって、皮膚表面の薬物吸着性部位をコートし薬物の膜透過効率（有効利用率）を上げる皮膚前処理法。

10. カチオン性界面活性剤として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム及びアルキルベンゼンスルホン酸からなる群から選ばれた少なくとも一種の殺菌消毒効果をもつ医薬品添加物を使用し、皮膚処理後、使用時において当該カチオン性界面活性剤が皮膚から溶出しないか又は薬液中濃度が0.01重量％以下しか溶出しない処理液濃度であり、皮膚からの溶出濃度が高い時は、水を含む脱脂綿で清拭処置を行う請求の範囲第9項記載の皮膚前処理法。

11. 薬物が少量で高い活性を示す生理活性ペプチド類である請求の範囲第8項に記載のイオントフォレーシス経皮投薬用皮膚処理剤。

12. 薬物が少量で高い活性を示す生理活性ペプチド類である請求の範囲第9項に記載の皮膚前処理法。



Fig.1

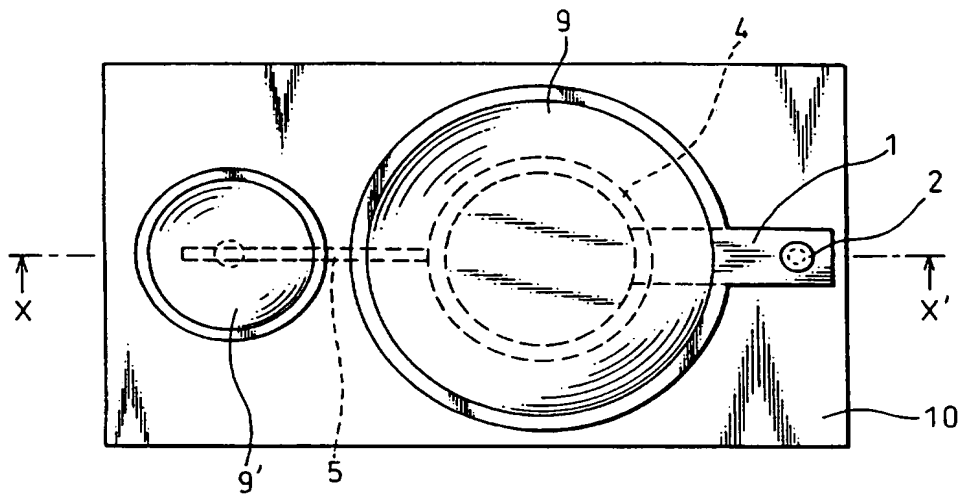


Fig.2

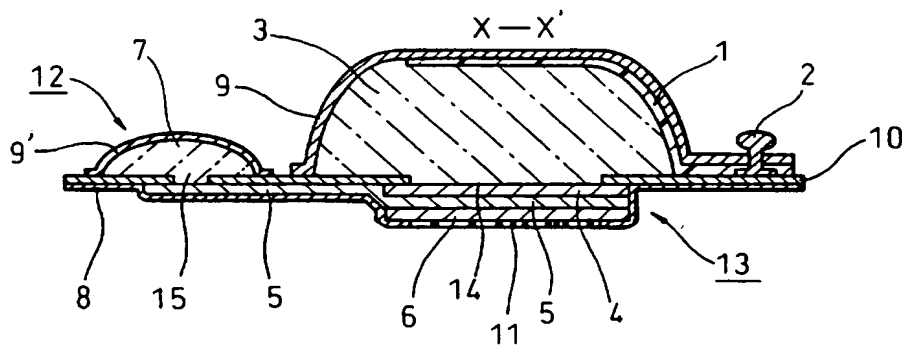


Fig.3

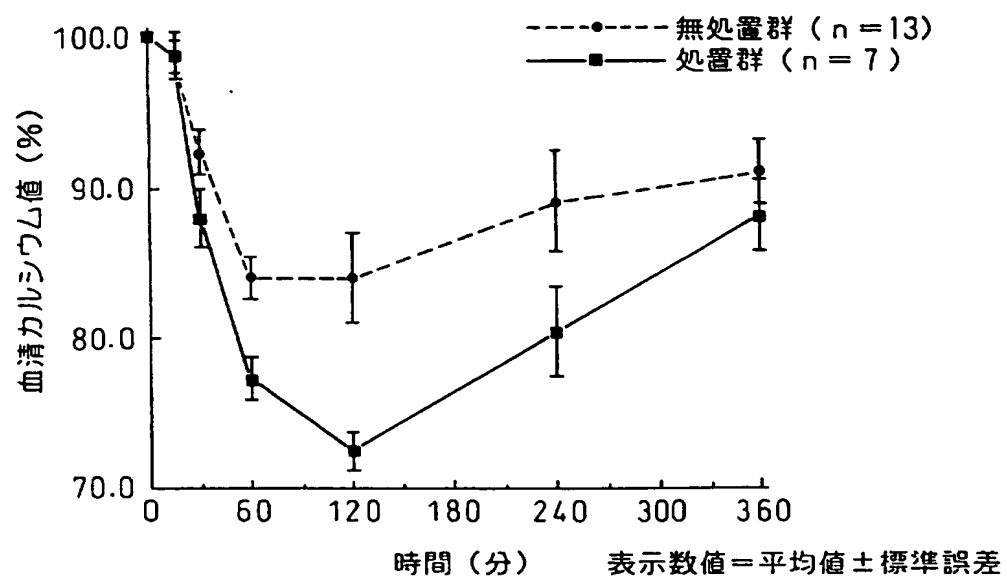


Fig. 4

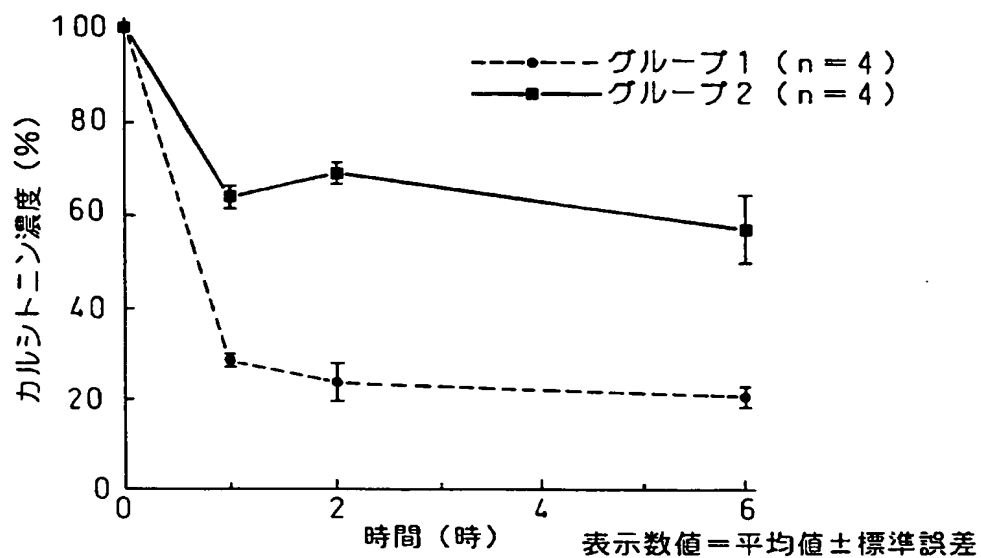
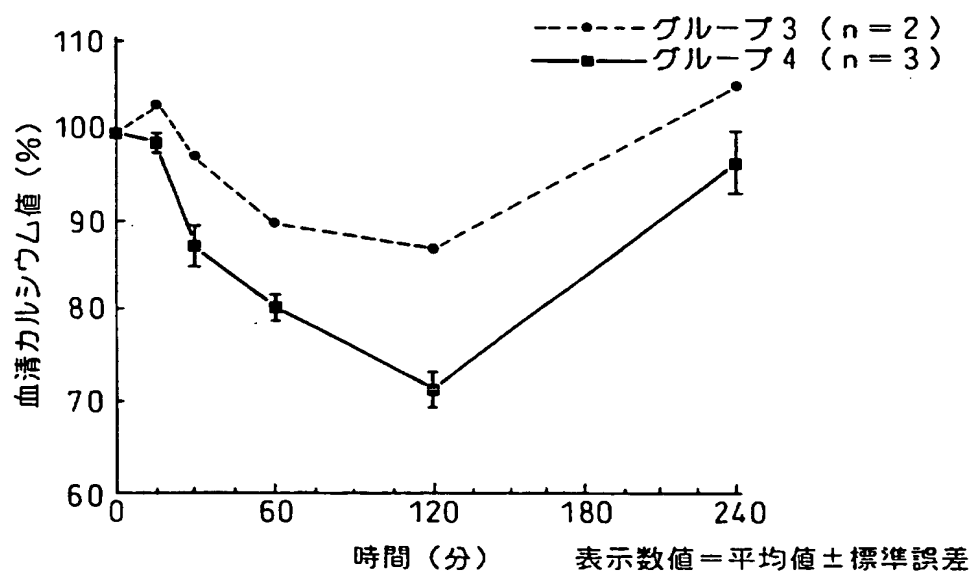


Fig. 5



## 符号の説明

- 1 …陽極側電極（例えば、プリントAg（アドバンス社製））
- 2 …陽極側電極端子
- 3 …導電性ゲル（例えば、NaCl含有 PVA含水ゲル）
- 4 …イオン交換膜（例えば、AC-220膜（旭化成社製））
- 5 …不織布（例えば、ベンベルグ（旭化成社製））
- 6 …ナイロン多孔質体（例えば、バイオダインプラス（日本ポール社製））
- 7 …薬物溶解液（例えば注射用蒸留水（扶桑薬品工業社製））
- 8 …粘着テープ（例えば、ブレンダーム（3M社製））
- 9, 9' …ポリエチレンカップ
- 10…支持体
- 11…乾燥薬物（例えば合成サケカルシトニン（シグマ社製））
- 12…リザーバー
- 13…アプリーケーター
- 14…開孔部（用時表裏が貫通するよう孔をあける）
- 15…開孔部（用時表裏が貫通するよう孔をあける）

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02000

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61N1/30, A61L31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1995

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1995

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 2-274260, A (Terumo Corp.), November 8, 1990 (08. 11. 90) (Family: none)	1 - 7
Y	JP, 6-16535, A (Japan Tobacco Inc., Advance Corp.), January 25, 1994 (25. 01. 94) (Family: none)	1 - 7
Y	JP, 63-57527, A (Toyo Jozo Co., Ltd.), March 12, 1988 (12. 03. 88) (Family: none)	1 - 7
X	Microfilm of the specification and drawings annexed to the written application of Japanese Utility Model Application No. 89514/1991 (Laid-open No. 33738/1993) (Advance Corp.), May 7, 1993 (07. 05. 93) (Family: none)	8
A	JP, 3-12173, A (Advance Corp.), January 21, 1991 (21. 01. 91) & WO, 90/04434, A1 & EP, 417290, A1	1 - 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 21, 1995 (21. 11. 95)

Date of mailing of the international search report

December 12, 1995 (12. 12. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02000

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9 - 12  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The methods of pretreating the skin for percutaneous drug administration as set forth in claims 9 to 12 relate to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61 N 1 / 30

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61 N 1 / 30 . A 61 L 31 / 00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1995年

日本国公開実用新案公報 1971-1995年

## 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 2-274260, A (テルモ株式会社), 8. 11月. 1990 (08. 11. 90) (ファミリーなし)	1-7
Y	JP, 6-16535, A (日本たばこ産業株式会社, 株式会社 アドバンス), 25. 1月. 1994 (25. 01. 94) (ファミリーなし)	1-7
Y	JP, 63-57527, A (東洋醸造株式会社), 12. 3月. 1988 (12. 03. 88) (ファミリーなし)	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために  
引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

21. 11. 95

## 国際調査報告の発送日

12.12.95

## 名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JF)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

大 橋 賢 一

⑩

4 C 8 8 2 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	日本国実用新案登録出願 3-89514 号 (日本国実用新案登録出願公開 5-33738 号) の願書に添付された明細書及び図面のマイクロフィルム (株式会社 アドバンス) 7. 5 月. 1993 (07. 05. 93) (ファミリーなし)	8
A	JP, 3-12173, A (株式会社 アドバンス), 21. 1 月. 1991 (21. 01. 91) & WO, 90/04434, A1 & EP, 417290, A1	1-7



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第Ⅰページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9-12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
**経皮薬物投与のための皮膚前処理方法は、人又は動物の治療による処置方法である。**
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4（a）の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第Ⅰページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。